

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

Rec'd PCT/PTO 01 OCT 2004

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2003/084507 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 9/127**

GESSLER, Tobias [DE/DE]; Kirchstr. 15, 35435  
Wettenberg (DE). WASCHKOWITZ, Esther [DE/DE];  
Johann-Sebastian-Bach-Strasse 5, 35392 Giessen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE2003/001068

(22) Internationales Anmeldedatum:  
1. April 2003 (01.04.2003)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AU, BR, CA, CN, ID, JP,  
KR, US.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT,  
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,  
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 14 983.6 4. April 2002 (04.04.2002) DE

Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN  
[DE/DE]; Ludwigstrasse 23, 35390 Giessen (DE).

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 12. Februar 2004

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHMEHL, Thomas  
[DE/DE]; Liebigstrasse 23, 35390 Giessen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ATOMIZABLE LIPOSOMES AND THEIR USE FOR THE PULMONARY ADMINISTRATION OF ACTIVE SUB-  
STANCES

(54) Bezeichnung: VERNEBELBARE LIPOSOMEN UND IHRE VERWENDUNG ZUR PULMONALEN APPLIKATION VON  
WIRKSTOFFEN

(57) Abstract: The invention relates to the production of specific liposomes for the pulmonary administration of medicaments. The liposomes that are formulated from the substances DPPC and cholesterol with a molar ratio of 7:3 or 7:4 are supplemented with non-toxic additives such as sphingomyelin, dimyristoylphosphatidylcholine and/or polyethylenglycol, and are stable when atomized using commercially available atomizers while simultaneously having delayed release kinetics of the active substance.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung von spezifischen Liposomen zur pulmonalen Applikation von Arzneistoffen. Die aus den Stoffen DPPC und Cholesterin im molaren Verhältnis von 7:3 bzw. 7:4 formulierten Liposomen werden durch nicht-toxische Zusätze wie Sphingomyelin, Dimyristoylphosphatidylcholin und/oder Polyethylenglykol ergänzt, sind stabil gegenüber Vernebelung mit handelsüblichen Verneblern und weisen gleichzeitig eine verzögerte Freisetzungskinetik des Wirkstoffes auf.

WO 2003/084507 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/DE 03/01068

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/127

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 361 894 A (YISSUM RES DEV CO). 4 April 1990 (1990-04-04) page 7, line 32 - line 36 table 1	1-3,7-9
X	SINGH M ET AL: "Stealth monensin liposomes as a potentiator of adriamycin in cancer treatment" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, vol. 59, no. 1, 1 May 1999 (1999-05-01), pages 43-53, XP004166214 ISSN: 0168-3659 page 44, column 2, paragraph 2	1-3,7-9
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 August 2003

Date of mailing of the international search report

10. 11. 2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sindel, U.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/DE 03/01068

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 662 929 A (LAGACE JACQUELINE ET AL) 2 September 1997 (1997-09-02) column 5, line 29 - line 35 column 8, line 59 - line 65 -----	1-3,7-9
X	WO 02 03959 A (CAMPBELL ROBERT B ; GEN HOSPITAL CORP (US); JAIN RAKESH K (US); BRO) 17 January 2002 (2002-01-17) page 5, line 30 - page 6, line 4 -----	1-3,7-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/DE03/01068

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**1-9**

### Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box II.4

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims 1-9

Liposomes containing phospholipids, cholesterol, synthetic surfactants and active ingredients and/or dyes, and the use thereof to produce a medicament for treating lung diseases and systemic diseases.

2. Claim 10

Method for measuring the release of encapsulated active ingredients and/or dyes from liposomes.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 03/01068

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0361894	A	04-04-1990	AT 113830 T	15-11-1994
			CA 1335565 C	16-05-1995
			DE 68919321 D1	15-12-1994
			DE 68919321 T2	24-05-1995
			EP 0361894 A2	04-04-1990
			ES 2067551 T3	01-04-1995
			HK 26197 A	06-03-1997
			IL 91664 A	13-05-1993
			JP 2196713 A	03-08-1990
			JP 2659136 B2	30-09-1997
			LU 88856 A9	31-01-1997
			US 5192549 A	09-03-1993
			US 5316771 A	31-05-1994
-----				
US 5662929	A	02-09-1997	AT 235229 T	15-04-2003
			AU 702463 B2	25-02-1999
			AU 4251096 A	19-07-1996
			BR 9510423 A	07-01-2003
			CA 2206296 A1	04-07-1996
			WO 9619972 A1	04-07-1996
			DE 69530124 D1	30-04-2003
			DK 806941 T3	21-07-2003
			EP 0806941 A1	19-11-1997
			JP 10511363 T	04-11-1998
			NZ 297364 A	28-01-2000
-----				
WO 0203959	A	17-01-2002	AU 7030001 A	21-01-2002
			WO 0203959 A1	17-01-2002
			US 2002090392 A1	11-07-2002
-----				

# INTERNATIONALE RESEARCHENBERICHT

Intern Aktenzeichen

PCT/DE 03/01068

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 A61K9/127

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 361 894 A (YISSUM RES DEV CO) 4. April 1990 (1990-04-04) Seite 7, Zeile 32 - Zeile 36 Tabelle 1	1-3,7-9
X	SINGH M ET AL: "Stealth monensin liposomes as a potentiator of adriamycin in cancer treatment" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V., AMSTERDAM, NL, Bd. 59, Nr. 1, 1. Mai 1999 (1999-05-01), Seiten 43-53, XP004166214 ISSN: 0168-3659 Seite 44, Spalte 2, Absatz 2	1-3,7-9
	----- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10. 11. 2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sindel, U.

## INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/DE 03/01068

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 662 929 A (LAGACE JACQUELINE ET AL) 2. September 1997 (1997-09-02) Spalte 5, Zeile 29 - Zeile 35 Spalte 8, Zeile 59 - Zeile 65 -----	1-3,7-9
X	WO 02 03959 A (CAMPBELL ROBERT B ;GEN HOSPITAL CORP (US); JAIN RAKESH K (US); BRO) 17. Januar 2002 (2002-01-17) Seite 5, Zeile 30 - Seite 6, Zeile 4 -----	1-3,7-9



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/DE 03/01068

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☒ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:  
1-9

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

## 1. Ansprüche: 1-9

Liposomen, die Phospholipide, Cholesterin, synthetische Tenside sowie Wirk- und/oder Farbstoffe enthalten und deren Verwendung zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lungenerkrankungen und systemischen Erkrankungen

---

## 2. Anspruch: 10

Verfahren zur Messung der Freisetzung von verkapseltem Wirk- und/oder Farbstoff aus Liposomen

---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Dokumentenzeichen

PCT/DE 03/01068

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0361894	A	04-04-1990	AT 113830 T 15-11-1994
			CA 1335565 C 16-05-1995
			DE 68919321 D1 15-12-1994
			DE 68919321 T2 24-05-1995
			EP 0361894 A2 04-04-1990
			ES 2067551 T3 01-04-1995
			HK 26197 A 06-03-1997
			IL 91664 A 13-05-1993
			JP 2196713 A 03-08-1990
			JP 2659136 B2 30-09-1997
			LU 88856 A9 31-01-1997
			US 5192549 A 09-03-1993
			US 5316771 A 31-05-1994
US 5662929	A	02-09-1997	AT 235229 T 15-04-2003
			AU 702463 B2 25-02-1999
			AU 4251096 A 19-07-1996
			BR 9510423 A 07-01-2003
			CA 2206296 A1 04-07-1996
			WO 9619972 A1 04-07-1996
			DE 69530124 D1 30-04-2003
			DK 806941 T3 21-07-2003
			EP 0806941 A1 19-11-1997
			JP 10511363 T 04-11-1998
			NZ 297364 A 28-01-2000
WO 0203959	A	17-01-2002	AU 7030001 A 21-01-2002
			WO 0203959 A1 17-01-2002
			US 2002090392 A1 11-07-2002